

Abstract of Cited Reference 2

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 57-070815
(43)Date of publication of application : 01.05.1982

(51)Int.Cl. A61K 9/64
// A61K 37/54

(21)Application number : 55-146362
(22)Date of filing : 21.10.1980

(71)Applicant : FUROINTO SANGYO KK
(72)Inventor : MOTOYAMA SHIMESU
SATO SATORU
UMEDA SEIICHI
YASUMI HIROTSUNE
SUDO EMIKO
TSUJINO TAKUICHI

(54) ABSORPTION IMPROVER**(57)Abstract:**

PURPOSE: An absorption improver that is made by dispersing a solid medicine hard soluble in water in oil and filling small capsules with the dispersion or by combining every resultant capsule with digesting enzymes, thus showing high absorption by oral administration.

CONSTITUTION: A solid medicine hard soluble in water such as ethyl estradiol, riboflavin butyric ester or ubidecarenone is dispersed in oil and filled in capsules of less than 3mm diameter to give the objective absorption improver. Or the resultant capsules are combined with a group of digesting enzymes including pancreatin and others, for example, the capsules are coated with the enzyme group on the surface or a mixture of the capsules and enzyme powders is enclosed in larger capsules.

Cited Reference 2

⑯ 日本国特許庁 (JP)

⑮ 特許出願公開

⑯ 公開特許公報 (A)

昭57-70815

⑯ Int. Cl.³
A 61 K 9/64
// A 61 K 37/54

識別記号

府内整理番号
7057-4C
7138-4C

⑯ 公開 昭和57年(1982)5月1日
発明の数 2
審査請求 未請求

(全 10 頁)

⑯ 吸収改善製剤

⑯ 特願 昭55-146362

⑯ 出願 昭55(1980)10月21日

⑯ 発明者 本山示

東京都新宿区高田馬場2丁目13
番2号フロイント産業株式会社

内

⑯ 発明者 佐藤哲

新宿市高田馬場2丁目14番2号
フロイント産業株式会社内

⑯ 発明者 梅田誠一

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社

内

⑯ 発明者 八隅普恒

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社

内

⑯ 発明者 須藤恵美子

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社

内

⑯ 出願人 フロイント産業株式会社

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号

⑯ 代理人 弁理士 堀正雄

最終頁に続く

明細書

1. 発明の名称 吸収改善製剤

2. 特許請求の範囲

1 水に難溶の固形薬剤をアブラ類に分散せしめこれを粒径3mm以下のカプセルに充填してなる吸収改善製剤。

2 水に難溶の固形薬剤をアブラ類に分散せしめこれをカプセル化したものと消化酵素を含有する酵素群とを各製剤単位に組み込みてなる吸収改善製剤。

3. 発明の詳細な説明

本第1及第2発明は吸収の改善された製剤に関する。更に詳しくは第1発明は水に難溶の固形薬剤をアブラ類に分散せしめこれを粒径3mm以下のカプセルに充填してなる吸収の改善された製剤に関する、第2発明は水に難溶の固形薬剤をアブラ類に分散せしめこれをカプセル化したものと消化酵素を含有する酵素群とを各製剤単位に組み込みてなる吸収の改善された製剤に関する。

上記のアブラ類とは油脂、脂質(リポイド)、蠟、精油若しくは鉱油又はこれらの混合物を意味し全て水に不溶又は難溶の物質である。このアブラ類に溶する物質には多くの植物油、若しくは植物精油の如く常温にて液状のものが多いが、蠟、豚脂(ラード)、牛脂(ヘント)の如く常温にて固体のものもある。本製剤の製造面及び消化管内における吸収の面から常温において液状のものが好ましい。

前記の分散とは固形薬剤をアブラ類に分子分

散成び／又は微粒状に分散せしめることを意味する。

本第1発明に使用するカプセルは小型のものであるから、実際上球形又は球形に近い形のものが使用される。前記の粒径とはカプセルの直径又は長径を意味する。

又前述の消化酵素とは消化管中において食品を消化する機能を有する酵素であつて、ペプシン、トリプシン、アミラーゼ、リバーゼ等がその代表的なものである。一般に消化酵素はこれらの製造起源別に動物性酵素、植物性酵素、微生物性酵素に分類される。なお前記の「消化酵素を含む酵素群」の代表的な薬剤は動物性酵素のパンクレアチンであり、本第2発明の好みい酵素群である。なお、パンクレアチンにはアミラーゼ、プロテアーゼ、リバーゼ等の酵素が含まれる。

前述のカプセル化とは稍カプセル、ソフトカプセル又はシームレスミニカプセル等に充填することを意味する。その場合のカプセルの材料

にはゼラチンを主体としたもの他水溶性高分子物質を主体としたものを使用することも出来る。又このカプセル化にはマイクロカプセル化も含まれる。

又前述の「各製剤単位に組込み」の意味はカプセルと酵素群とを製剤単位（製剤が錠剤であれば、その各錠剤が製剤単位であり、製剤がカプセル剤であれば各カプセル剤が製剤単位である）中に併存させることである。但し薬剤自身と酵素群を直接接触せしめないのが好ましい。具体的には薬剤をアブラ類に分散せしめ、これをカプセル化したものの表面に酵素群をコーティングしても良いし、又更にその表面をコーティングしても良い。又薬剤をア布拉類に分散せしめこれをシームレスミニカプセル化し、このミニカプセルと酵素群の粉末をやゝ大型のカプセルに混合して充填して製造することも出来る。

本第1及び第2発明の目的は水に難溶の固形薬剤の吸収を高めた新規な製剤を提供するにある。

本第1発明の効果は後に述べる実施例で明らかにあり、内服した場合に血中濃度曲線下面積（AUC）が大きく水に難溶の固形薬剤のバイオアベイラビリティを著しく高める点にある。又本第2発明の効果は、本第1発明の薬剤に消化酵素を含む酵素群を併存させることによりその効果を一段高める点にある。

従来から薬剤を油に溶解又はコロイド状に分散させると、薬剤の消化管内壁又は皮又は粘膜からの吸収が促進されるということが知られていて、その様な薬剤が市販されている。

本発明者等はユピキノンをアブラ類に分散せしめこれをカプセル化した薬剤がユピキノンの従来の製剤に比し内服後のAUCが高くバイオアベイラビリティの優れていることを見出し、更にその場合カプセルの粒径を3mm以下にすると効果が一段と高められることを確認した。この発明は最近本出願人により特願昭55-118135として特許出願されている。

本発明者等はその後更に研究を続行した結果、

各種の水に難溶の固形薬剤をア布拉類に分散したもの粒径3mm以下のカプセルに充填した薬剤が難溶薬剤をア布拉類に分散したものと通常のサイズのカプセルに充填した薬剤に比し、内服後のAUCが格段に大きいことを見出し本第1発明に到達した。本発明者は更に上記第1発明の製剤を消化酵素と共に存せしめることにより、本第1発明の効果が更に飛躍することを見出しそれを糸口として本第2発明を完成した。

本第1発明の要旨は前記請求の範囲第1項に記載の通り、「水に難溶の固形薬剤をア布拉類に分散せしめこれを粒径3mm以下のカプセルに充填してなる吸収改善製剤。」である。又本第2発明の要旨は前記請求の範囲第2項に記載の通り、「水に難溶性の固形薬剤をア布拉類に分散せしめこれをカプセル化したものと消化酵素を含有する酵素群とを各製剤単位に組み込みてなる吸収改善製剤。」である。

一般に水に難溶の薬剤は親油性がある。従つて水に難溶性の固形薬剤の粉末を液状のア布拉

漬と混合（アブラ類が常温で固体の場合は加温して液状とする）して搅拌し該薬剤のアブラ類分散系を得ることが出来る。

この様にして得られる水に難溶の固形薬剤の分散系^を粒径3mm以下のカプセルに充填した本第1発明の製剤のバイオアベイラビリティが優れてたものであることは本発明者等によつて始めて見出された。この製剤のバイオアベイラビリティが高い理由は次の如く説明することが出来る。

アブラ類は一般に表面張力が大でこれを消化管内において乳化する為には、予め機械的に細分化することが必要である。経口投与された油は胃及び腸において、それらによる搅拌作用を受けて細分化される。然しながら、この搅拌作用は機械による搅拌に比して弱い。その結果、食用の油でもこれをやや多量そのまま経口投与すると、殆んど消化されずに糞に排泄されることがしばしばある。従つて、水に難溶の固形薬剤を分散したアブラ類を微小カプセルに充填し

た製剤を経口投与すれば、予備的にアブラ類を細分化したこととなり、病人又は老人の様に胆汁やリバーゼの分泌が少く且胃及び腸の搅拌機能が弱くてもアブラ類の乳化が順調に行われ、それに伴つて該薬剤が良く吸収されると考える。実際、本発明者は粒径3mm以下のカプセルにアブラ類に分散した薬剤が特に顕著なAUC上昇効果を有することを見出した。

なお、同一種の油について、その粒子の径を小さくすることによりその表面積が加速的に増加し、消化され易くなることからも上記の推論が容易に理解される。

本第2発明では消化酵素を含む酵素群が併存するのでアブラ類の乳化が更に促進される。その結果、第1発明以上に高いバイオアベイラビリティを示すものと考えられる。

前述の如く一般に水に難溶の固形薬剤は親油性があるので、アブラ類に様度の差こそあれ分散させることが出来る。然し本第1及び第2発明の効果を十分に発揮させる為には水に難溶の

固形薬剤となるべく親和性の大きなアブラ類を選んで該薬剤の分散系をつくることが好ましい。次の第1表は散列の水に難溶の固形薬剤について該薬剤とそれぞれ特に親和性が大きく該薬剤を容易に溶解するアブラ類の名称を対応させて表示したものである。

第1表

水に難溶の固形薬剤名	アブラ類の名称
エチルエストラジオール	ゴマ油
リポフラビン脂肪酸エステル	天然油脂
ユビデカレノン($C_{n}Q_{10}$)	ホホバ油
ガンマーオリザノール	脂肪酸エステル
フルフェナシンエナンテート	ゴマ油
アミノ安息香酸エステル	オリーブ油
リドカイン	植物油
ニセリトール	カツシヤ油
フェニルプロバノール	オリーブ油
グアルナート	植物油
シクロクマロール	植物油

なお、一部第1表の薬剤とダブルが水に難溶で油脂溶解性を有する薬剤を例示すると次の如きものがある。

エルゴカルシフェロール(V.D₂)、コレカシフェロール(V.D₃)、プロダステロン、エナント酸テストステロン、プロピオニ酸テストステロン、メチルテストステロン、エチルエストラジオール、d-カンフル(dL-カンフル)、トコフェロール、ハロタン、フイトナジオン(V.R₁)、リポフラビン脂肪酸エステル、酢酸トコフェロール、プロクワゾン、ニフジビン、イントメタシン、ジビリダモール、d-リモネン(Liq.)、トリカブリリン(Liq.)、ニコチン酸トコフェロール、オキシフエンブタゾン、フルフェナシンエナンテート、アミノ安息香酸エチル、リドカイン、ニセリトール、ニトログリセリン、クロフィブレート(Liq.)、フェニルプロバノール、リノール酸(V.F)、ベンゾナテート、ヒマシ油、クレオソート(Liq.)、グアヤコール(Liq.)、ジメチルポリシロキサ

噴することも出来るし又以下述べる方法を採用することも出来る。

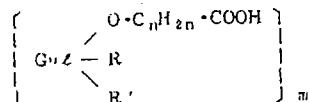
シームレスミニカプセルに充填するには例えば第1回IC示すオランダ製のグローベックス・マークIIカプセル被覆機(大阪市大淀区天神橋7-1-10大阪急ビル株式会社ミニチュアルトレイディング社 GLOBEX INTERNATIONAL LIMITED 製)にかけ被覆液としてゼラチン水溶液を使用する。この充填の操作を第1回によつて説明すると、先づ上記のグローベックスカプセル被覆機に上記の分散系と加熱したゼラチンの水溶液を仕込み、脈動ポンプ(4)と切弁(6)をシンクロナイズ(synchronize)して、分散液を内包した球状ゼラチンカプセルを冷却油(5)中に落す、該カプセルの殻を構成するゼラチンは冷却されて固化する。カプセルは循環する油と共に篩(8)の上に運搬されこの篩で油が分離された後カプセル受器(9)に集まる。なお分散系の分散媒がヘッドやラードの如き固体の場合は分散系を加温して液状として上記と同じ処理をする。

ン(L-), ビタミンA、シクロクマロール、メチオトレノン(V.K₂)、メンデル、リボフラビンテトラブタレート(V.B₁)、リボフラビンテトラニコチネート(V.B₁)

次に本第1及び第2発明の製造法につき概略を説明する。水に難溶の固形薬剤の粉末を例えれば食用油に加えて攪拌し分散せしめる。アラードが例えばラードの如く常温で固体の場合には加温して液状で該薬剤の粉末を加えて攪拌して分散せしめる。次にかのようにして調製した分散系をカプセル化して本第1発明の製剤を製造する。

本第1発明のカプセルは粒径3mm以下であるから実際問題として通常の糊カプセルやソフトカプセルで製造するのは困難で、所謂シームレスミニカプセルを使用するのが好ましい。この方法で分散液をカプセルに充填するに以下述べる方法による。なお第2発明の場合はカプセルのサイズに特に規定はないので通常の糊カプセルやソフトカプセルを使用して通常の方法により充

本第1及び第2発明においてカプセル化する場合カプセルの素材としてはゼラチン以外の高分子物質を使用することも出来る。例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、セルロースアセテートフタレート(CAP)及び一般式



(式中G_nEはC_nH_{2n}O₂なるセルローズの無水グルコース単位骨格を示し、nは1~5の整数、R、R'は同じでも異なつてもよくエーテル基、エスチル基又はOH基を示す)で表わされるカルボキシアルキルセルローズ誘導体等である。

上記のエーテル基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ハイドロプロポキシ基等の如くグルコース単位骨格とエーテル結合する基を意味する。又エスチル基とはホルミルオキシ基、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基等の如くグルコース単位骨格とエスチル結合する基を意味する。従つて上記の一般式で表わされるカルボキシアルキルセルロース誘導体ICは、カルボキシエチルセルロースアセテート、カル

上記の如く製造された本第1発明の薬剤をそのまま経口投与してその効力を發揮させることも出来るが、更に消化酵素を含有する酵素群をコーティングしその外面を糊溶コーティングしてその効力を更に高めることが出来る。腸溶性コーティングに使用する糊溶性物質としては一般の糊溶性物質、即ち、含酸基高分子物質が挙げられる。特に含酸基セルローズ誘導体が適し

ポキシエチルヒドロキシプロビルセルローズアセテート、カルボキシメチルエチルセルローズ、カルボキシブチルエチルセルローズ、カルボキシプロビルメチルセルローズ等が含まれる。

この他腸溶性物質としては、オイドラジット(Eudragit) し又はS、メチルアクリレート・メタアクリル酸共重合体(MPM-05)等のビニル系で重合した遊離カルボキシ基を有する多機能性高分子物質が用いられる。

本第2発明の製剤を製造するには、例えは上記第1発明と同様に水に難溶の固形薬剤をアブラ類に分散した分散系をカプセル化したカプセルの表面に消化酵素を含む酵素群をコーティングするか又は該カプセルを消化酵素を含む酵素群と共に他のカプセルに充填して製剤する。上記の消化酵素を含む酵素群は前述の通りパンクレアチンが好適である。

本第1及び第2発明に使用するアブラ類については既に述べたが、更に具体的に例示すると次の通りである。

植物油脂としてはゴマ油、菜種油、緑茶油、大豆油、ツバキ油、オリーブ油、ヤシ油、バーム油、植物精油としては、キヤラウエ油、ケイ皮油、シンナモン油、スペアミント油、ベバーミント油、シソ油、ユーカリ油、動物油脂としては魚油、牛脂、豚脂、羊脂、筋脂(リボイド)としては中性脂肪、リン脂質、糖脂質、ロウ、ステロイド、カルチノイド、テルペン類、鉱油としては流動バラフィン等である。

次に実施例並にその実施例について試験結果等を説明し本第1及び第2発明とその効果を具体的に説明する。

実施例1

C₁₈Q₁₀ (ユビデカレノン) 粉末10%を精製大豆油150%とミカルボン100%の混合液に溶解した。別にゼラチン100%、アラビアゴム末35%を精製水に加温しながら徐々に溶解しゼラチン溶液を調製した。以上2種類の液を第1図に示すグローベックス・マークIIカプセル被覆機に仕込み同機によつて粒径1mmの球状シームレスミニカプセルを得た。このカプセル中のC₁₈Q₁₀の含量は5重量%であつた。

尚上記のミカルボンはシンケイ科の植物より抽出されるスペアミント油及びベバーミント油中に存在し、又セリ科の植物より抽出されるキヤラウエ油中には異性体のミカルボンが存在する。化学式はC₁₈H₃₄Oで淡黄色又は無色の液体で、スペアミント油の如き匂いを有す。比重が0.960(25℃)/25℃ト、沸点が230℃、引火点92℃、アルコール、エーテル、クロロホルムに溶ける。水に不溶であり、前述のアブラ類の一様である。カルボンはユビキノン

に対して大きな溶解度を有す。

実施例2

脂肪リボフラビン50%を精製オリーブ油300%に溶解した。別に実施例1に使用したものと同じゼラチン水溶液を用意し、この液を40℃に保ちつつ上記のオリーブ油の液と共に第1図に示すグローベックス・マークIIカプセル被覆機に仕込み同機によつて粒径1mmの球状シームレスミニカプセルを得た。このカプセル中の脂肪リボフラビンの含量は12.5重量%であつた。

実施例3

アミノ安息香酸エチル10%を精製オリーブ油120%に溶解した。この液を35℃に加温し、別に実施例1に使用したものと同じゼラチン水溶液を用意し上記液と共に第1図に示すグローベックス・マークIIカプセル被覆機に仕込み、粒径1mmの球状シームレスミニカプセルを得た。このカプセル中のアミノ安息香酸エチルの含量は5.0重量%であつた。

実施例 4

バルミチン酸クロラムフェニコール 200 g を精製ミグリオール 812 (西独ダイナミットノーベル社製) 5.0 g と精製ゴマ油 40 g の混合液に加温して溶解した。この温溶液と実施例 1 に使用したものと同じゼラチン水溶液を約40℃に保ちつつ、第1図に示すクローベックス・マークII被覆機にかけ、粒径 1.5 mm の球状シームレスミニカプセルを製造した。この製剤にはバルミチン酸クロラムフェニコールが 70 重量% 含まれていた。

実施例 5

実施例 4 で製造したバルミチン酸クロラムフェニコールを含んだ球状ミニカプセルに、別に遠心流動型コーティング造粒装置 (フロイント産業株式会社) を用いて、約 1.5 mm の粒径に造粒したバンクレアチン球形顆粒を混合し、この混合物を硬カプセル (ゼラチン縮カプセル) IC 300 mg づゝ充填した。このカプセルは 1 カプセル当たりバルミチン酸クロラムフェニコール

125 mg 含まれていた。

上記の実施例 4 及び実施例 5 の効力を判定する為に、これら 2 種の製剤及び対照に市販のバルミチン酸クロラムフェニコール製剤 (バルミチン酸クロラムフェニコール粉剤を通常のカプセルに充填した製剤) A, B 及び C を用いて次の臨床試験を行つた。即、成人健常男子 10 人に 250 mg / dose 投与し、投与後の血中濃度を経時的に測定した。結果を第2図に示した。このグラフより、本発明の製剤が市販の品に比し AUC が大きくバイオアベイラビリティの高いことがよく理解される。又本第 2 発明の製剤が本第 1 発明のものより一層バイオアベイラビリティの良好な事が分かる。

実施例 6

実施例 1 で製造した CoQ₁₀ を含んだ粒径 1 mm の球状シームレスミニカプセルを核 (芯物質) として遠心流動型コーティング造粒装置 (フロイント産業株式会社製) を用いてバンクレアチンを仕込量に対して 30 重量% 表面に被覆した後、

更にその上に腸溶性コーティングを行なつた。この際の腸溶性コーティング液の処方はカルボキシメチルエチルセルロース (CMEC) 8 部、トリアセチン 0.8 部、塩化メチレン 4.5, 2 部、エタノール 4.6 部 (部は重畳部を意味する。以下の記載においても同様。) で仕込量に対して CMEC を約 20 重量% とした。得られた製剤は局方崩壊試験法の腸溶性製剤に適合し、かつ純粋的変化の少ないものであつた。この製剤の CoQ₁₀ の含量は 2.5 重量% であつた。

実施例 7

実施例 1 で製造した CoQ₁₀ を含んだ球状カプセル IC、別に遠心流動型コーティング造粒装置 (フロイント産業株式会社製) を用いて約 1 mm の粒径に造粒したバンクレアチン球形顆粒を混合し、硬カプセルに 200 mg 充填した。この製剤 1 カプセル中には CoQ₁₀ が約 5 mg 含まれていた。

比較例 1

CoQ₁₀ (ユビデカレノン) 粉末 10 g を精製大豆油 150 g とエカルボン 100 g の混合

液に溶解した。別にゼラチン 4.5 部、グリセリン 5 部、精製水 50 部を加温しながら溶解した (処方 1)。更にメチルアクリレート・メタアクリル酸共重合体 (MPM-05) 8 部を 3 重量% 塩化ナトリウム水溶液 9.2 部に溶解させたものを調製した (処方 2)。

上記処方 1 と処方 2 の液を 9.5 対 5 の割 (容積比) で混合したものをカプセル用基剤として平板法に従つて約 0.6 mm のゼラチンシートを調製した。このシートの凹みの中に先に調製した CoQ₁₀ の溶液 250 mg を注ぎ入れ、この上に別のゼラチンシートをのせわくをかけ、圧搾機にかけて僅約 8 mm の軟カプセルを調製した。この 1 カプセル中には CoQ₁₀ が約 1.0 mg 含まれていた。

実施例 8

CoQ₁₀ 粉末 10 g をエカルボン 100 g、精製大豆油 150 g の混合液に溶解した。この溶液と実施例 1 IC に使用したものと同じゼラチン水溶液を約 40℃ に保ちつつ、第 1 図に示す、

第 2 表

最終投与後の経過時間 (hr)

ICに対するCoQ₁₀の血中濃度

(μg/ml)

経過時間	0	2	4	6	8	12	24
実施例 1	0.964	1.982	3.899	8.521	2.912	2.625	1.918
実施例 6	0.811	2.541	4.695	4.502	4.201	3.917	3.042
実施例 7	0.971	2.802	4.561	4.290	4.111	3.853	2.984
比較例 1	0.955	1.592	3.202	3.091	2.176	1.502	1.031
実施例 8	0.969	1.804	3.651	3.401	2.633	2.409	1.657
対 照 1	0.305	0.494	0.471	0.435	0.419	0.475	0.291
対 照 2	0.998	1.126	2.156	2.090	0.881	0.750	0.800

第3図の血中濃度曲線から明らかな通り本発明の実施例群が対照よりAUC(血中濃度曲線下面積)が大なることが認められる。また、後に示す第3表のAUCで、粒径の異なる実施例1(粒径1mm)と比較例1(粒径約3mm)IC約1.5倍の差が認められた。また、実施例8(粒径2.8mm)と比較例1においても約1.4倍の差が

認められた。実施例1と実施例8との間にはAUCに有意差は認められなかつた。

実施例1、比較例1及び実施例8間は同一処理を用いた、異なる粒径の製剤についてのCoQ₁₀の吸収試験である。従つてこれらの間の有意な差はカプセルの粒径及び同一体積における表面積の差が吸収の良否に関与したものと考えられる。

従来よりのソフトカプセルの製法である平板法やロータリー法では、型の出来る範囲により、通常7~8mm位の粒径のものが多く、従つて製品も殆んどがこの大きさのものであつた。実施例に記載した通り、滴下法であるシームレスカプセル法や近年発達して来たマイクロカプセル法を利用して粒径より粒径3mm以下のカプセルも容易につくることが出来る。

次に、実施例1に對し実施例6及び実施例7はその血中濃度曲線から明らかな様に有意の差が認められる。また次の第3表に示めされるAUCからも実施例1と実施例6では約1.4倍の

差が認められる。この差は酵素群の添加の有無によりもたらされるものであり、これは酵素群が腸管内においてCoQ₁₀の吸収を促進する作用がある結果と考えられる。

第 3 表

血中濃度曲線下面積 (AUC)

実施例 1	1 22.2
実施例 6	1 73.4
実施例 7	1 71.7
比較例 1	8 2.8
実施例 8	1 13.2
対 照 1	1 9.5
対 照 2	4 9.8

4. 図面の簡単な説明

第1図はグローベックス・マークIIカプセル被覆機を使用しシームレスミニカプセルを製造する説明図である。

1 … 元噴物(液体)

2 … ゼラチン溶液 2' … 自動調節弁

3 … ゼラチン溶液, 4 … 脈動ポンプ,

5 … 冷却油, 6 … パンチ弁

7 … 冷却装置, ポ過器及びポンプ,

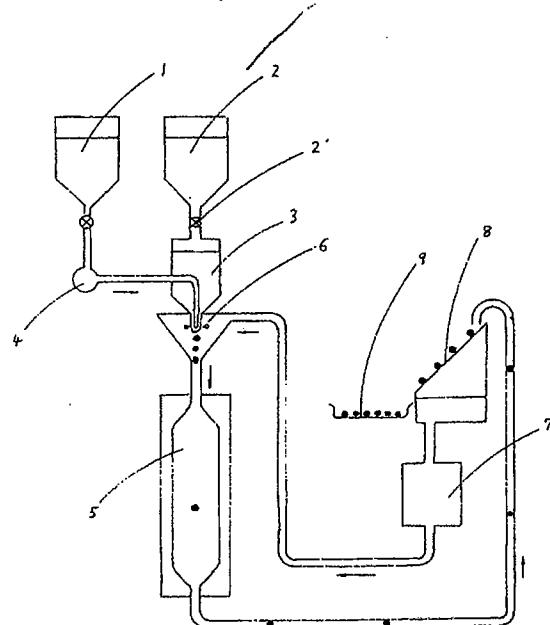
8 … 節, 9 … カプセル受器

第2図は実施例4及び5₁を男子に投与後のクロラムフェニコールバルミテートの血中濃度経過を示すグラフである。

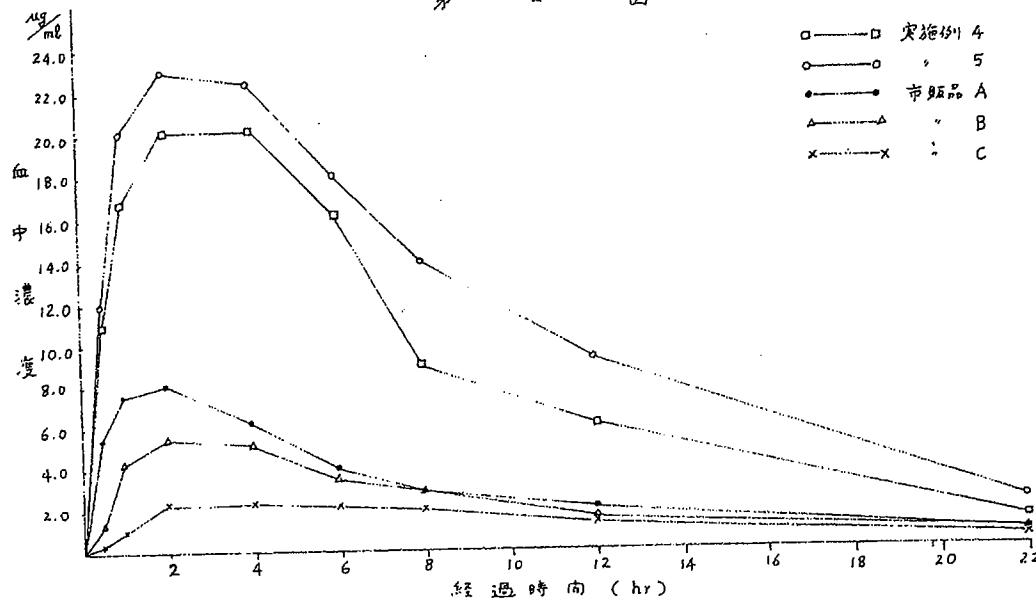
第3図は実施例1, 6, 7, 8, 比較例1及び対照1, 2をピーグル犬に投与した後のC₁₄Q₁₀の血中濃度の経過を示すグラフである。

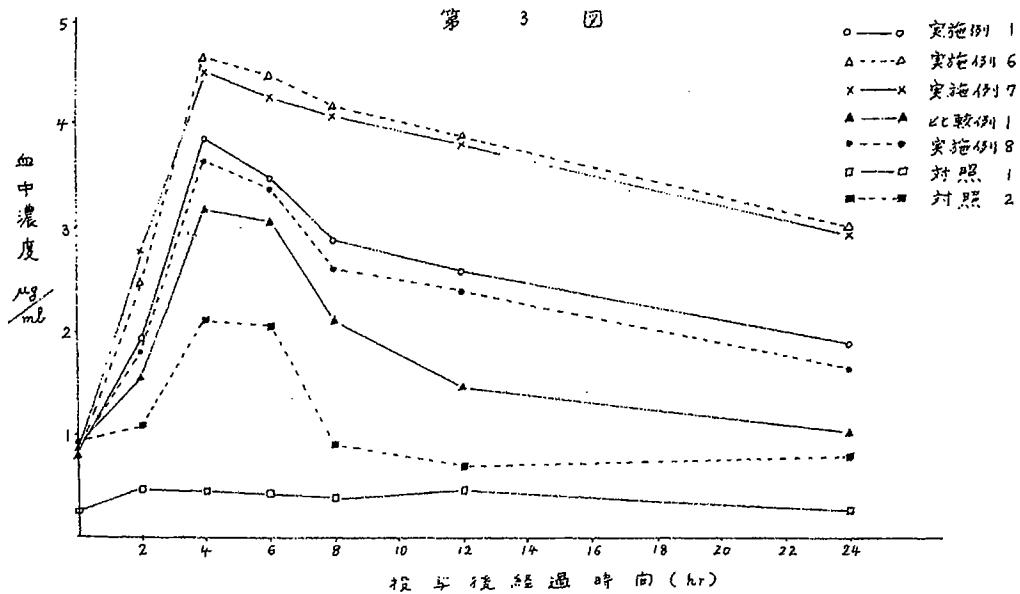
代理人 幸理士 堀 正 雄

第1図



第2図





手 始 準 正 席 (自発)

第1頁の続き

②発明者 辻野拓一

昭和56年1月15日

東京都新宿区高田馬場2丁目14
 番2号フロイント産業株式会社
 内

特許序長官職

1. 事件の表示

昭和55年特許額第146362号

2. 范囲の名稱

吸収改善剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

東京都新宿区高田馬場2 14-2

クロイント産業株式会社

4. 代 委 人 〒164

東京都中野区中央5 9-11

(7353) 井理士 堀 正 席

電 話 03-381-0496

5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」

6. 補正の内容

(1) 明細書第16頁 2行目の「等である。」を
「等であり、スクアレン及びスクアランも使用
される。」と補正する。

(2) 同第22頁 11行目の「2508」を
「2509」と補正する。

手続補正書(自発)

昭和56年4月20日

特許庁長官 嘉

1. 事件の表示

昭和55年特許願 第146362号

2. 発明の名称 吸収改善製剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

東京都新宿区高田馬場2-14-2

フロイント産業株式会社

4. 代 委 人 甲164

東京都中野区中央5-9-11

(7353)弁理士 堀 正 雄

電話 03-381-0496

5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」

6. 補正の内容

(1) 明細書第5頁 3行目の
「(AUC)が大きく水に難溶の…」を
「(AUC)が大きく更にリンパ管によく吸収さ
れ水に難溶の…」と補正する。

(2) 明細書第5頁 4行目の
「若しく高める点にある。」を
「若しく高める点にある。なお、リンパ管への
吸収は消化管からリンパ管に移行して行われる
と考えられている。薬剤がリンパ管に移行する
と血中に移行したものと異り、門脈を経由して
肝臓に送られることがないので肝臓での代謝を
受けることなく有利である。」と補正する。

(3) 明細書第8頁 5行目の
「…該薬剤が良く吸収される…」を
「…該薬剤が消化管から血中並びにリンパ管
に良く吸収される…」と補正する。